

分担研究報告書

油症曝露による継世代健康影響に関する研究

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院周産期センター長
研究協力者 加藤 聖子 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 教授
研究協力者 諸隈 誠一 九州大学環境発達医学研究センター 特任准教授

研究要旨 ヒト胎児期におけるダイオキシン類の経胎盤移行と排泄に関する検討を行った。正常妊娠を対象として、分娩時と産褥期に9つの試料を採取し、ダイオキシン類濃度を測定した。その結果、ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行の特徴は、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約40%であること、TEF値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行はTEF値とは関係なくPCDDsがPCDFsやCo-PCBsよりも移行しやすいことが分かった。さらに、胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂、胎便、羊水中への排泄が認められたが、胎脂には最も高濃度のダイオキシン類が含まれることが明らかとなった。

A. 研究目的

ダイオキシン類のヒトの健康への影響、なかでも感受性が高いと考えられる胎児期の影響が危惧されている。カネミ油症患者より出生した児の健康影響の観察から、油症発生から10年以内の妊娠では流産、早産、胎児死亡の発症頻度が増加すること、母体血中ダイオキシン類濃度が出生体重と有意に負の相関を認めること、色素沈着(Black baby)の発症において母体血中ダイオキシン類濃度の上昇が発症リスクを増加させることなどが明らかとなった^{1,2,3}。しかしながら、ダイオキシン類の胎児への移行や排泄に関しては不明な点が多い。そこで、本研究では、一般正常妊婦において母体胎児間のダイオキシン類の移行動態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

正常妊娠16例を対象として、分娩(帝王切開)時と産褥期に次に示す9つの試料を採取した。

・採取試料：

- 1) 母体血、皮下脂肪、母乳
 - 2) 胎盤、臍帯、臍帯血
 - 3) 胎脂、胎便、羊水
- 1)は、母体曝露状態の評価、2)は、経胎盤移行の評価、3)は、胎児排泄の評価に用いた。

ダイオキシン類濃度は、次の21種類の測定をおこなった。

- 1) ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン(PCDDs)7種類
- 2) ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)10種類
- 3) コプラナーPCB(coplanar PCBs)4種類

各試料におけるダイオキシン類濃度の比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号62)、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号21-31)の承認を得た後、実施した。

本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

C . 研究結果

総ダイオキシン類 (Total dioxins) 濃度の平均値は、母体血 15.9(100%)、皮下脂肪 8.8(56%)、母乳 5.4(34%)、胎盤 12.8(81%)、臍帯 10.6(67%)、臍帯血 6.1(38%)、胎脂 8.2(51%)、胎便 3.2(20%)、羊水 2.0(13%) pg-TEQ/g lipid であった (括弧内は母体血を 100%とした場合の割合)。

PCDDs 濃度の平均値は、母体血 8.3(100%)、皮下脂肪 4.3(51%)、母乳 2.3(27%)、胎盤 8.6(103%)、臍帯 5.1(61%)、臍帯血 4.0(49%)、胎脂 4.1(49%)、胎便 1.5(18%)、羊水 0.6(7%) pg-TEQ/g lipid であった。PCDFs 濃度の平均値は、母体血 3.4(100%)、皮下脂肪 2.0(58%)、母乳 1.1(33%)、胎盤 3.4(101%)、臍帯 3.7(108%)、臍帯血 1.0(29%)、胎脂 1.7(50%)、胎便 0.9(25%)、羊水 0.2(6%) pg-TEQ/g lipid であった。Coplanar PCBs の平均値は、母体血 4.1(100%)、皮下脂肪 2.6(63%)、母乳 2.0(49%)、胎盤 0.8(20%)、臍帯 1.9(46%)、臍帯血 1.1(26%)、胎脂 2.4(58%)、胎便 0.8(19%)、羊水 1.2(29%) pg-TEQ/g lipid であった。

PCDDs、PCDFs、coplanar PCBs の胎盤 / 母体血濃度比は各々 0.53、0.30、0.17、臍帯血 / 母体血濃度比は各々 0.41、0.21、0.18 であった。異性体の種類毎の胎盤 / 母体血濃度比は、0.14-1.56 で、臍帯血 / 母体血濃度比は、0.13-0.71 であった。

以上のように、臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血の約 40% でダイオキシン類濃度は母体血 > 胎盤 > 臍帯 > 臍帯血の順であった。また、ダイオキシン類異性体により母児間移行は異なっており、母体血から臍帯血への移行は PCDDs > PCDFs であり、TEF 値が高い異性体は、胎盤 > 母体血 > 臍帯血の順であった。

胎児では胎脂、胎便、羊水中にダイオキシン類を排泄しており、ダイオキシン類濃度は、胎脂 > 臍帯血 > 胎便 > 羊水の順であった。

D . 考察

本研究において、胎児の血中ダイオキシン類濃度は母体濃度の約 40% と少なかった。物質の胎盤移行に関わる因子として、ダイオキシン受容体との親和性、分子量、血清蛋白との結合、脂溶性、イオン化、トランスポーター等が考えられる。異性体の種類別にみると、TEF 値が高い 2,3,4,7,8-PentaCDF と 1,2,3,7,8-PentaCDD の胎盤 / 母体血濃度比は高かった。血清蛋白との結合率が高く、脂溶性の指標であるオクタノール/水分配係数が高い OctaCDD の胎盤 / 母体血濃度比は低く、臍帯血 / 母体血濃度比は高かった。以上により、ダイオキシン類の母児間の移送には胎盤のバリア機能が存在し、この胎盤を介する移送にはダイオキシン類の物理化学的な特性による passive diffusion が関与することが考えられた。

胎児におけるダイオキシン類の排泄経路のうち、胎脂に最も高濃度のダイオキシン類が含まれていた。ダイオキシン類排泄に関する報告では、油症患者において皮脂腺中に高濃度のダイオキシン類が検出されている⁴⁾。また、正常健康人においても皮脂腺中ダイオキシン類濃度は血中濃度とほぼ同レベルであることが報告されている⁴⁾。高濃度のダイオキシン (TCDD) に曝露されたウクライナ大統領におけるダイオキシン排泄の解析からも尿に比較して極めて高濃度のダイオキシンが皮脂から分泌されたことが報告されている⁵⁾。以上の報告から、ダイオキシン類の主たる排泄は皮脂から行われ、胎児においては、多くは胎脂に排泄されていることが示唆された。

E . 結論

正常妊娠 16 例を対象として、ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行と排泄について検討した。

ダイオキシン類の胎盤を介する胎児への移行の特徴は、

- 1) 臍帯血ダイオキシン類濃度は母体血濃度の約 40% であること、
- 2) TEF 値が高い異性体は胎盤に移行しやすいが、臍帯血への移行は TEF 値とは関係なく PCDDs が PCDFs や Co-PCBs よりも移行しやすいことが分かった。

胎児におけるダイオキシン類の排泄経路としては、胎脂、胎便、羊水中への排泄が認められたが、胎脂には最も高濃度のダイオキシン類が含まれることが分かった。

F . 研究発表

1 . 論文発表

Tsukimori K, Uchi H, Furue M.
Response to: Letter to the Editor:
Blood levels of PCDDs, PCDFs, and
coplanar PCBs in Yusho mothers and
their descendants: Association with
fetal Yusho disease.
Chemosphere. 2015 Aug;133:105.

2 . 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

H . 参考文献

1. Tsukimori K, et al. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. Environ Health Perspect. 116(5):626-30. 2008
2. Tsukimori K, et al. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. Environ Int. 38(1):79-86. 2012
3. Tsukimori K, et al. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. Chemosphere. 90(5):1581-8. 2013
4. Iida T, et al. Recent trend of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and their related compounds in the blood and sebum of Yusho and Yu Cheng patients. Chemosphere. 38(5):981-93. 1999
5. Sorg O, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites. Lancet. 3;374(9696):1179-85. 2009